

Smith-Lemli-Opitz syndrome

이진성

연세대학교 의과대학 임상유전과

서 론

Smith-Lemli-Opitz syndrome은 세 사람에게 의해 1964년 처음으로 보고되었으며 성장 장애 (growth deficiency), 발달 장애, 안검 하수, 처진 눈꼬리 및 요도 하열(hypospadias) 등의 증상을 특징적으로 한다. 그 후 세계적으로 약 250 명의 증례 보고를 통하여 임상 양상의 다양성에 대한 정리가 되었다. 그동안 원인에 대하여는 진전이 없었으나 1993년 Irons 등¹⁾이 환자들에서 콜레스테롤 치가 낮고 7-dehydrocholesterol 치가 높은 것을 발견하였으며 이어서 7-dehydrocholesterol reductase(7DHCR)의 결핍으로 인한다는 것이 밝혀졌다. 영국에서의 조사를 보면 생화학적 검사 결과에 근거한 진단만을 고려하였을 때 이 질환의 빈도는 6만 명당 1명 정도의 발병 빈도를 보이고 보인자 빈도는 1/122 정도(0.8%)로 추산하고 있다²⁾. 이 질환은 유럽계의 사람들에서 많이 발견되며 아프리카나 아시아계의 사람들에서는 드문 것으로 되어 있다. 환자들 중에는 남자의 빈도가 높으나 이는 진단 시에 남자에게서 hypogonadism을 쉽게 관찰할 수 있다는 것이 원인으로 생각된다³⁾.

발병 기전 및 유전

Smith-Lemli-Opitz syndrome은 상염색체 열성으로 유전되며 다양한 임상 증상을 보이는 것이 특징이다. 질환의 원인이 되는 7DHCR은 콜레스테롤 생합성을 하는 Kandutsch-Rusell pathway의 마지막 단계를 조절하는 효소이다 (Fig. 1). 이 효소의 유전자는 11q12-13 부위에 위치하고 있으며 *DHCR7* 으로 불리운다. 환자에서는 *DHCR7* 유전자의 missense mutation, nonsense mutation, frameshift 등 다양한 형태의 돌연변이가 보고된 바 있으며 경한 증상의 환자에서는 효소의 residual activity가 남아 있는 것을 관찰할 수 있다. 대부분의 돌연변이는 효소 단백질의 9개 putative transmembrane segment 중의 하나에 일어난다⁴⁻⁵⁾.

환자에서 나타나는 증상들은 주로 콜레스테롤 결핍에 의하며 일부는 7DHC의 과잉으로 발생하는 것으로 추정된다. 위의 두 가지 생화학적 이상이 임상 증상에 대해 어느 정도씩 원인으로 작용하는지는 알려져 있지 않다. Ryan 등 (1998)²⁾은 7DHC 치와 증상의 중증도 간에는 약한 상관 관계가 있으나 cholesterol 치와는 상관 관계가 없다고 보고하였다. 원인은 어느 쪽에 있

든 환자에서는 sterol의 양과 타잎이 임상 증상을 결정하는 중요한 요소란 것은 확실하다. Cholesterol과 7DHC 등은 myelin 등 중추 신경계 단백질의 중요한 성분이며 환자에서 sterol profile이 비정상적인 지능 및 발달 장애와 연관성이 있다.

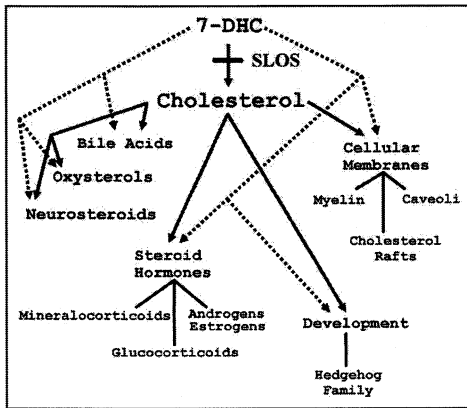


Fig. 1. Normal function of cholesterol as a precursor, membrane lipid, and in embryonic development.

진단 기준

Smith-Lemli-Opitz syndrome의 진단에 대하여는 특별한 진단 기준이 마련되어 있지 않다. 임상적 진단은 대개 특징적인 임상 양상을 기준으로 하며 확인을 위하여 7DHC의 증가를 plasma나 다른 조직에서 확인할 수 있다. 주요 증상으로는 prenatal onset의 성장 장애, 발달 장애, 특징적 얼굴 모양, 구개열, 심장 기형, 요도 하열, 다지증 및 2-3번째 발가락의 합지증 (syndactyly) 등이 있다. 이중 발가락에 나타나는 표피성 합지증 (cutaneous syndactyly) 은 환자들이 보이는 가장 흔한 질환에 해당하며 생화학적으로 확진된 환자들 중 90% 이상이 이를

보이고 있다²⁾(Fig. 2).

안면 모양은 bifrontal diameter가 좁으며, 안검하수, 처진 눈꼬리, 작은 코 등을 들 수 있다. 귀는 흔히 낮게 위치하며 (low set ear) retrognathia를 보이는 수도 있다. 이런 소견은 어른으로 되면서 변할 수 있으므로 진단을 위해서는 어릴 때의 사진을 보는 것이 도움이 된다.

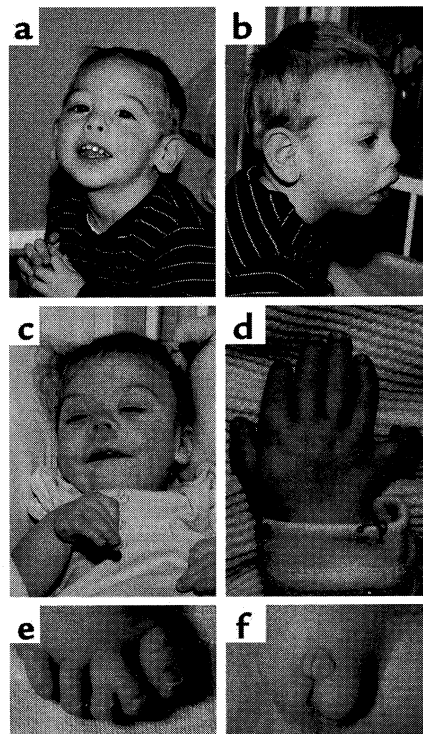


Fig. 2. Phenotypic features of Smith-Lemli-Opitz syndrome.

진단적 검사

진단을 위한 확실한 검사는 혈액이나 다른 조직에서 7DHC가 증가한 것을 확인할 수 있다³⁾.

대부분은 콜레스테롤 치의 감소를 보이거나 약 10% 정도의 환자, 특히 임상 증상이 심하지 않은 경우는 정상 범위를 보일 수도 있다. 산전 진단은 용모막이나 양수에서 7DHC의 농도를 측정하면 가능하나⁶⁾ 보인자의 진단은 7DHC나 콜레스테롤 농도만으로는 정상인과의 구분이 불가능하다. *DHCR7* 유전자가 알려져 있으므로 보인자나 환자 가족을 대상으로 유전자 진단도 가능하다.

감별 진단

Smith-Lemli-Opitz syndrome의 증상은 다른 여러 질환에서도 나타날 수 있으므로 감별 진단이 필요하다. 여러 가지의 염색체 이상에서 성장 장애나 소두증, 구개열 등의 증상을 보일 수 있으며 염색체 10번 long arm의 deletion이 있는 환자에서는 심한 hypogonadism이 주로 관찰되기도 한다. 염색체 검사를 통해 이들과의 감별이 필요하다.

단일 유전자 질환 중에는 저신장, 발달 장애, 심기형 및 cryptorchidism을 보이는 Noonan syndrome 등과 감별이 필요하다. 그밖에도 Simpson-Golabi-Behmel syndrome이나 Pallister-Hall syndrome, Meckel syndrome 등 과도 감별이 필요하다.

임상 증상에 따른 치료

Smith-Lemli-Opitz syndrome 환자의 대부분은 신장이나 체중은 3 percentile 이하에 속한다. 신생아의 경우는 정상 범위를 보이다가도 점차 성장이 지연되면서 생후 6개월 정도 되면 3 percentile 미만에 속하게 된다. 소아기나 아동기

에 체중 증가가 일어난다 하더라도 성인이 되면 최종 신장은 3 percentile 미만에 속한다²⁾.

대부분의 환자는 유아기에 식이 장애를 경험하게 된다. 이런 증상의 원인으로는 환자들이 보이는 hypotonia도 중요한 요인이 된다. G-E reflux나 구토 등이 심한 경우는 위삽관을 통한 영양 공급을 고려해 볼 수 있으며 나이가 지나면 점차 호전되는 경향이 있다.

Smith-Lemli-Opitz syndrome은 콜레스테롤 합성 장애에 기인하므로 치료의 초점은 식이 요법, 특히 콜레스테롤 보충 요법에 있다. 환자를 대상으로한 임상 연구 결과를 보면, 콜레스테롤 보충 요법은 성장을 개선시키는 효과는 있으나 그밖에 임상적 지표들은 크게 호전시키지는 못하는 것으로 알려져 있다⁷⁾.

대부분의 환자들은 중등도 이상의 지능 장애를 보인다. 일반적으로 기형이 심할 수록 심한 지능 장애를 보인다. 행동 장애로는 약 70%의 환자들이 수면 장애를 보이며 충동적이거나 자해적 행동을 보이기도 한다.

환자들에서는 delayed myelination, lissencephaly, agenesis of corpus callosum, choroid cyst, cerebellar hypoplasia 등의 다양한 중추 신경계 기형을 보일 수 있는데 가장 중요한 것은 많은 비중을 차지하는 holoprosencephaly이다. Holoprosencephaly의 원인은 밝혀져 있지 않으나 발생기에 Sonic hedgehog 유전자의 이상 발현으로 인한다는 설과 콜레스테롤 결핍으로 인한다는 주장도 있다. 경련은 흔한 증상은 아니다⁸⁾.

Ptosis는 약 50%의 환아에서 발견되며 백내장도 12-18% 정도의 환아에서 발생한다. 그밖에도 strabismus, retinal hemangioma, optic nerve의 demyelination 등을 보일 수 있다.

선천성 심기형은 35% 정도의 환자에서 발생하며 주로 atrioventricular canal defect나 total anomalous pulmonary venous return (TAPVR)의 형태로 나타난다.

소화기관의 장애는 약 25%의 환자에서 보인다. 만성 변비나 설사 이외에도 pyloric stenosis, Hirschprung disease가 동반되기도 하며 식이 곤란과 구토 등의 증상도 흔히 나타난다²⁾.

통계에 의하면 Smith-Lemli-Opitz syndrome 환자의 60% 정도에서 상부 G-U tract의 이상을 관찰할 수 있으며 남녀 간의 차이는 없는 것으로 되어 있다. 흔한 이상으로는 cystic renal dysplasia(29%), 신장 위치 이상(19%), hydronephrosis(16%), U-P junction obstruction(13%), renal duplication(13%) 등이 있다. 신장의 이상은 13-29% 정도에서 보고되고 있다.

외성기의 이상은 남아의 경우 91-100%의 환자에서 보고되고 있는데⁹⁾ 가장 흔한 것으로는 hypospadias와 cryptorchidism이다. 남아의 경우는 sex reversal이나 ambiguous genitalia도 흔하다. 외성기 이상이 있는 남아의 경우 예후는 기형의 정도에 따라 결정된다.

References

- 1) Irons M., Elias ER, Salen G, Tint GS, Batta AK. Defective cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz syndrome. (Letter) Lancet 1993;341:1414.
- 2) Ryan AK, Bartlett K, Clayton P, Eaton S, Mills L, Donnai D, Winter RM, Burn J. Smith-Lemli-Opitz syndrome: a variable clinical and biochemical phenotype. J Med Genet 1998;35:558-65.
- 3) Cunniff C, Kratz LE, Moser A, Natowicz MR, Kelley RI. Clinical and biochemical spectrum of patients with RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome and abnormal cholesterol metabolism. Am J Med Genet 1997;68:263-9.
- 4) Fitzky BU, Witsch-Baumgartner M, Erdel M, Lee JN, Paik YK, Glossmann H, Utermann G, Moebius FF. Mutations in the delta-7-sterol reductase gene in patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. Proc Nat Acad Sci 1998;95:8181-6.
- 5) Wassif CA, Maslen C, Kachilele-Linjewile S, Lin D, Linck LM, Connor WE, Steiner RD, Porter FD. Mutations in the human sterol delta-7-reductase gene at 11q12-13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am J Hum Genet 1998;63:55-62.
- 6) Abuelo DN, Tint GS, Kelly R, Batta AK, Shefer S., Salen G. Prenatal detection of the cholesterol biosynthetic defect in the Smith-Lemli-Opitz syndrome by the analysis of amniotic fluid serols. Am J Med Genet 1995;56:281-5.
- 7) Elias ER, Irons MB, Hurley AD, Tint GS, Salen G. Clinical effects of cholesterol supplementation in six patients with the Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). Am J Med Genet 1997;68:305-10.
- 8) Kelley RI. RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: mutations and metabolic morphogenesis. (Editorial) Am J Hum Genet 1998;63:322-6.
- 9) Joseph DB, Uehling DT, Gilbert E, Laxova R. Genitourinary abnormalities associated with the Smith-Lemli-Opitz syndrome. J Urol 1987;137:719-21.